

## КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ РАННИМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

С.И. Жук, И.Н. Атаманчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика

### Реферат

В статье освещена проблема привычного раннего невынашивания беременности на фоне тромбофилических расстройств. Применен метод медикаментозной коррекции нарушений системы гемостаза у женщин с привычным ранним невынашиванием беременности на фоне тромбофилических расстройств. Оценено влияние такой коррекции на пролонгирование беременности у данной группы пациенток.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, гемостаз, тромбофилические расстройства, медикаментозная коррекция гемостаза.

Статистические материалы по ранним потерям беременности свидетельствуют, что данная патология составляет 12–15 % всех желанных беременностей в США (данные Американской ассоциации акушеров и гинекологов, ACOG, 2001), в Китае (Wang X. Et al., 2003) и России (Сидельникова В.М. 2000). В эту статистику не входят очень ранние и субклинические потери беременности. По мнению С.В. Coulam (2000) каждый день во всем мире происходит 7500 случаев спонтанных аборт [2].

В акушерской практике широко распространено понятие «привычная потеря беременности» (recurrent pregnancy loss) – это прерывание беременности два и более раз подряд у одной женщины. Среди причин, приводящих к раннему привычному невынашиванию, по данным Тетруашвили Н.К. (2008), выделены следующие: хромосомные перестройки у эмбриона (10,4 %), гистиосовместимость родителей (32,2 %), инфекционно-воспалительные процессы (64,3 %), гормональные нарушения (33 %), аутоиммунные нарушения (40%), тромбофилии вне беременности (27,8 %), анатомические причины (17,4 %) [2].

В последнее время одной из самых обсуждаемых проблем невынашивания являются тромбофилии. Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, предрасполагающие к развитию тромбозов.

К генетически обусловленным (наследственным) тромбофилиям относят: гомозиготную мутацию V-го фактора (мутация Лейдена), гомозиготную мутацию протромбина G20210A, дефицит антитромбина – III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемию [4].

Другие полиморфизмы генов гемостаза не относят к наследственным тромбофилиям высокого риска. Не

существует данных о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска тромботических осложнений во время беременности [4].

Гипердиагностика наследственных тромбофилий связана с высокой распространенностью в популяции генетических изменений гемостаза. Необходимо помнить, что генетическая предрасположенность к венозным тромбозам не означает их неизбежности, и носительство факторов тромбогенного риска без клинической манифестации (например, без тромбозов или невынашивания в анамнезе) не относится к тромбофилии. Поэтому на сегодняшний день не рекомендуется рутинное скрининговое обследование на наличие наследственных тромбофилий [4].

Критериями для обследования пациенток на наследственные дефекты гемостаза являются следующие данные анамнеза пациентки: семейный анамнез – тромбоз эмболия в возрасте до 40 лет у родственников; неясные эпизоды венозного и (или) артериального тромбозов в возрасте до 40 лет; рецидивирующие тромбозы у пациентки и ближайших родственников; тромбоэмболические осложнения при беременности, родах, при использовании гормональной контрацепции; повторные потери беременности, мертворождение, задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты; раннее начало преэклампсии, HELLP-синдрома.

Частой причиной потери беременности в ранние сроки может быть антифосфолипидный синдром. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные. Наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами [1].

Критерии для классификации и определения АФС в акушерстве были приняты в 2000 году (Wilson W., 2001) и дополнены в 2004 году. Это одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности; одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным или до 34 недели гестации из-за презкламписии или тяжелой плацентарной недостаточности; три и более неясных причин спонтанных выкидышей до 10 недель беременности у матери после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания беременности.

Лабораторными критериями являются: антикардиолипидные антитела IgG и/или IgM (в среднем или высоком титре 2 и более раз подряд с интервалом в 6 недель); волчаночный антикоагулянт (наличие в плазме 2 и более раз подряд с интервалом в 6 недель); бета2-гликопротеиды-1 [4].

Некоторые авторы отмечают, что риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у беременных в 4 - 10 раз выше, чем у небеременных женщин того же возраста.

Возможно, это связано с тем, что все классические компоненты триады Вирхова присутствуют даже при неосложненном течении беременности и родов. Скорость кровотока в сосудах нижних конечностей снижается практически на 50 %, происходят изменения в системе гемостаза (которые прежде всего проявляются в склонности к гиперкоагуляции), а также имеет место повреждение эндотелия сосудистой стенки.

Учитывая высокую распространенность привычного раннего невынашивания на фоне тромбофилий, целью нашего исследования стало изучение эффективности коррекции нарушения гемостаза при привычном раннем невынашивании беременности тромбофилического генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимала участие 71 женщина с привычным ранним невынашиванием беременности в анамнезе. Основную группу составили 29 женщин с ПРНБ, после исключения анатомических, гормональных и генетических причин. Пациенткам основной группы к общепринятой терапии лечения невынашивания беременности (охранительный режим, синтетические прогестины, спазмолитики) со дня зачатия добавляли препараты, направленные на профилактику гиперкоа-

гуляции. Данным пациенткам ежедневно вводили НМГ подкожно в сочетании с аспирином в суточной дозе 100 мг и метилпреднизолоном в суточной дозе 4 мг под контролем гемостазиограммы (каждых две недели). В группу сравнения вошли 17 женщин с ПРНБ и стандартной схемой лечения угрозы прерывания беременности. Контрольную группу составили 25 беременных без отягощенного анамнеза.

Среди НМГ предпочтение отдавали бемипарину натрия, который является НМГ, полученным путем щелочной деполимеризации и фракционирования коммерческого нефракционированного гепарина со слизистой оболочки кишечника свиньи. Бемипарин является первым представителем второй генерации НМГ и отличается от препаратов НМГ I поколения лучшим фармакологическим профилем. Его антикоагулянтные способности как гепарина основываются на наличии специфической последовательности пентасахаридов, имеющих высокую афинность к антитромбину и потенцируют его анти-Ха-факторную активность. Поскольку для ингибирования тромбина необходима минимальная длина цепочки бемипарина, этот препарат является НМГ с наибольшим соотношением анти-Ха/анти-IIa-факторной активности составляет 8:1. Бемипарин натрия быстро всасывается после подкожной инъекции с биодоступностью 96 %. Пациентки основной группы получали бемипарин натрия в дозе 0,2 ежедневно путем подкожного введения.

Диагностику прерывания беременности проводили с помощью определения уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови через 14 дней после планируемого зачатия и УЗИ через 3 недели после планируемого зачатия, с последующим динамическим проведением УЗИ с доплерометрией каждые две недели до 12 недели гестации включительно. Затем подсчитывали частоту прерывания беременности в обеих группах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования гемостаза через две недели после лечения представлены в *таблице 1*.

При изучении состояния коагуляции в основной группе констатировано статистически значимое повышение уровня тромбоцитов на фоне назначенного курса лечения, что составило  $203 \pm 12,01 \times 10^9$ . В группе сравнения, которая получала общепринятое лече-

Таблица 1. Показатели гемостаза у беременных исследуемых групп

Группа	Основная группа(n=29)		Группа сравнения(n=17)		Контрольная группа(n=25)	
Показатель	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тромбоциты, $10 \times 9$	$181 \pm 17,5$	$203 \pm 12,01$	$183 \pm 16,5$	$181 \pm 18,5$	$190 \pm 14,8$	$190 \pm 13,1$
Начало свертывания, с	$112,43 \pm 1,08$	$119,51 \pm 1,01$	$111 \pm 2,1$	$112,5 \pm 1,1$	$119,5 \pm 1,2$	$118,3 \pm 1,1$
Конец свертывания, с	$205,43 \pm 2,11$	$216,42 \pm 2,1$	$204,36 \pm 1,99$	$205,48 \pm 1,87$	$220,5 \pm 1,9$	$214,2 \pm 1,6$
Фибриноген, г/л	$6,9 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,8$	$6,9 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$
Д-димер	$890,43 \pm 48$	$589,9 \pm 40,2$	$921 \pm 36$	$913 \pm 28$	$538 \pm 6$	$624 \pm 32$
МНО	$0,94 \pm 0,18$	$0,9 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,2$	$0,95 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$
АЧТВ, с	$39,1 \pm 2,9$	$41,0 \pm 3,6$	$36 \pm 3,5$	$37 \pm 2,8$	$39 \pm 2,3$	$40 \pm 2,8$

Таблица 2. Частота пролонгирования беременности у женщин всех групп

Показатель	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=17)	Контрольная группа (n=25)
Частота наступления беременности по уровню ХГЧ	29(100%)	17(100%)	25(100%)
Частота наступления беременности по данным УЗИ	25(86%)	5(29,4%)	23(92%)
Частота пролонгирования беременности	23 (79,3%)	4(23,5%)	22 (88%)

ние, определялся сниженный уровень тромбоцитов в венозной крови на протяжении всего периода лечения  $181 \pm 18,5 \times 10^9$ . В основной группе также констатируется незначительное повышение времени свертывания крови  $112,43 \pm 1,08$  с (начало свертывания),  $205,43 \pm 2,11$  с (конец свертывания), начало и конец времени кровотечения почти не изменился в группе сравнения в результате лечения,  $112,5 \pm 1,1$  с,  $205,48 \pm 1,87$  с, соответственно.

У беременных, получавших противотромботическую терапию, зафиксирована нормализация уровня фибриногена и молекулярного маркера тромбофилий – Д-димер,  $5,1 \pm 0,3$  г/л и  $589,9 \pm 40,2$ , соответственно. У беременных группы сравнения с прогрессированием беременности данный маркер имел тенденцию к увеличению,  $6,9 \pm 0,5$  г/л и  $913 \pm 28$ , соответственно.

Другие показатели МНО, АЧТВ не имели существенной разницы до и после начала лечения.

Позитивный результат в виде пролонгирования беременности был зарегистрирован у 23 (79,3 %) женщин основной группы. У контрольной группы позитивный результат был зарегистрирован у 22 (88 %) женщин. У женщин группы сравнения пролонгирование беременности отмечалось только в 4 (23,5 %) случаях, что достоверно ниже, чем в основной и контрольной группах.

## ВЫВОДЫ

1. Выявление тромбофилических состояний среди пациенток с преждевременным ранним невынашиванием беременности, позволяет вовремя и индивидуально назначать медикаментозную коррекцию проявлений гиперкоагуляции.

2. Назначение низкомолекулярных гепаринов (бемипарина натрия) в сочетании с аспирином и метипреднизолоном в дополнении к традиционной терапии невынашивания беременности обеспечивает

существенное повышение частоты пролонгирования беременности у женщин с преждевременным ранним невынашиванием беременных и проявлениями гиперкоагуляции.

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М. - Медицинское информационное агентство. – 2011. - 1056с.
2. Милованов А.П., Серова О.Ф. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: Руководство для врачей. – М. – МДВ. – 2011. – 214 с.
3. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: Методические пособия и клинические протоколы. – М. – МЕДпресс-информ. – 2010. – 216 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М. – Медицинское информационное агентство. – 2010. – 534 с.
5. Жук С.И., Ус И.В., Атаманчук И.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми//Здоров'я України. – тематичний номер, грудень 2012р. – 28 с.
6. Schleussner E., Kamin G., Seliger G., Rogenhofer N., Ebner S., Toth B., Schenk M., Henes M., Bohlmann MK., Fischer T., Brosteanu O., Bauersachs R., Petroff D., ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme// Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9): 601-9.
7. Areia AL, Fonseca E, Areia M., Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials// Arch Gynecol Obstetr. 2015 Jun 10.
8. Yuksel H., Kayatas S., Boza AT., Api M., Ertekin AA., Cam C. Low molecular weight heparin use unexplained recurrent miscarriage// Pak J Med Sci. 2014 Nov-Dec. 30(6), 1232-7.

## CORRECTION OF MANIFESTATIONS OF HYPERCOAGULABLE STATE IN WOMEN WITH EARLY RECURRENT PREGNANCY LOSS

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education  
S.I. Zhuk, I.M. Atamanchuk

### Abstract

The article deals with the problem of early recurrent pregnancy loss caused by thrombophilic disorders. In the article is investigated the method of medical correction of hemostatic disorders in women and the effect of this method on the prolongation of pregnancy in this group of patients.

**Key words:** recurrent pregnancy loss, hemostasis, thrombophilic disorders, medical correction of hemostasis.